PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : C07D 493/00 | A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/49019**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. August 2000 (24.08.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01331

(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Februar 2000 (18.02.00)

(30) Prioritätsdaten:
199 08 760.1 18. Februar 1999 (18.02.99) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstr. 178, D–13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimstr. 8a, D–13503 Berlin (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, D–13467 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, D–13465 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstr. 44, D–16540 Hohen Neuendorf (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Eichenstr. 51, D–13156 Berlin (DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Allerstr. 7, D–16515 Oranienburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

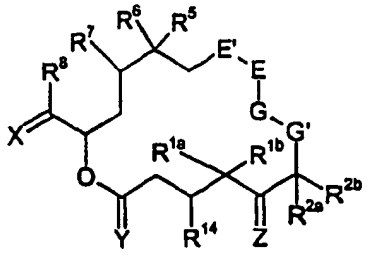
Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: NOVEL EPOTHILONE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR PHARMACEUTICAL USE

(54) Bezeichnung: NEUE EPOTHILON–DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG

(57) Abstract

The invention relates to novel epothilone derivatives of general formula (I), wherein the substituents Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, G'–G–E–E', R^5, R^6, R^7, R^8, R^{14} and X have the meanings specified in the description. The novel compounds interact with tubulin by stabilising the microtubuli which are formed. They are able to influence the cell division phase–specifically and are suitable for treating malignant tumours such as cancers of the ovaries, stomach, colon, glands, breasts, lungs and head and neck, malignant melanoma and acute lymphocytic and myelocytic leukaemia. The compounds are also suitable for anti–angiogenesis therapy and for treating chronic inflammatory diseases (psoriasis, arthritis) and can be deposited on or in polymer materials in order to prevent uncontrolled cell proliferations on medical implants and to improve the compatibility thereof. The inventive compounds can be used alone or in combination with other principles and classes of substances that can be used in the therapy of tumours in order to achieve additive or synergistic effects.



(I)

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Epothilon–Derivate der allgemeinen Formel (I), worin die Substituenten Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, G'–G–E–E', R^5, R^6, R^7, R^8, R^{14} und X die in der Beschreibung näher angegebenen Bedeutungen haben. Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial–, Magen–, Colon–, Adeno–, Brust–, Lungen–, Kopf– und Nacken–Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Ausserdem sind sie zur Anti–Angiogenese–Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf– bzw. einbringen. Die erfindungsgemässen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumortherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

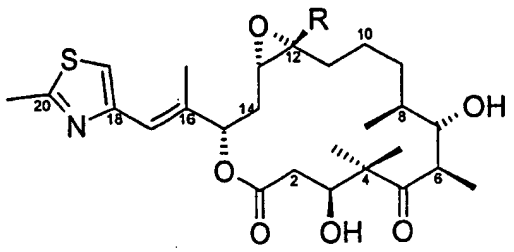
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Neue Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH_3)

z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorlinien sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647 beschrieben sind, erfolgen.

Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544) beschrieben.

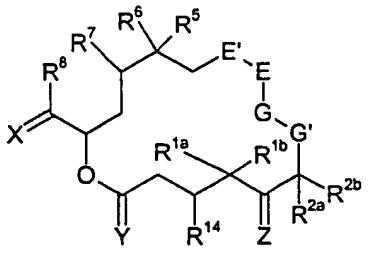
Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960 - 7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974 - 7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



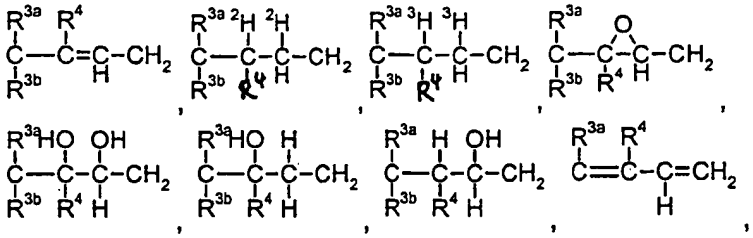
I,

worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine $-(CH_2)$-O-(CH_2)-Gruppe,

R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl oder gemeinsam eine -$(CH_2)_n$-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,

G'-G-E-E' eine Gruppe



R^{3a} Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO_2R^{14b},

R^{3b} OPG^{14} oder

R^{3b}, R^{14a} gemeinsam eine Bindung,

^2H das Wasserstoffisotop Deuterium,

^3H das Wasserstoffisotop Tritium,

R^4 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, $(CH_2)_s$-A

wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

A für OR^{22} oder Hal,

R^{22} für Wasserstoff oder PG^4 stehen,

R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R^8 Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1-C_{20}-Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^X,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20}-Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20}-Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{12},

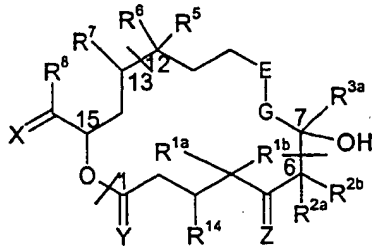
wobei

R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z

ist,

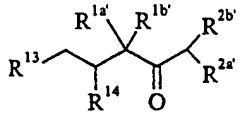
bedeuten.

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Dieses Verfahren ist zur Herstellung von anderen Epothilon-Derivaten, welche sich im Abschnitt von Kohlenstoffatom 7 bis Kohlenstoffatom 10 von den erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden, in der DE 197 51 200.3, Anmeldetag 13.11.1997 sowie in der dazu korrespondierenden PCT/EP98/05064 beschrieben. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



I'

A bedeutet ein C1-C6-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



A,

worin

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und

R^{13} CH_2OR^{13a}, CH_2-Hal, CHO, CO_2R^{13b}, COHal,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO_2R^{14b},

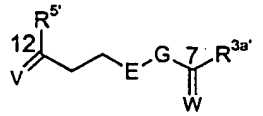
R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO_2-Alkyl, SO_2-Aryl, SO_2-Aralkyl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_o$-Gruppe oder gemeinsam eine $CR^{15a}R^{15b}$-Gruppe,

R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_1-C_{20}-Aralkyl,

R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_q$-Gruppe,

Hal Halogen,
o 2 bis 4,
q 3 bis 6,
einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische
bedeuten sowie
freie Hydroxylgruppen in R^{13} und R^{14} verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R^{13} ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

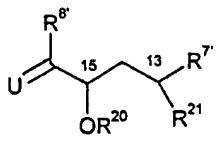
B steht für ein C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



B

worin
$R^{3a'}$ und $R^{5'}$ die bereits für R^{3a} und R^{5} genannten Bedeutungen haben, und
V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{17}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{16},
W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18},
R^{16}, R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1
R^{17}, R^{19} unabhängig voneinander C_1-C_{20}-Alkyl,
bedeuten.

C steht für ein C13-C16-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



C

worin

$R^{8'}$ die bereits in der allgemeinen Formel I für R^8 genannte Bedeutung hat und

$R^{7'}$ ein Wasserstoffatom,

R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^2

R^{21} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3, ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1-C_{10}-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1-C_{20}-Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20}-Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20}-Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

bedeuten.

Als Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R^{19} und R^{23} sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R^{19} und R^{23} können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1-C_4-Alkoxygruppen, C_6-C_{12}-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Als Arylrest R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a} , R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H, CO_2-Alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Acyl, C_1-C_{20}-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

Heteroatome in den Heteroarylresten können oxidiert sein; so kann beispielsweise der Thiazolring in Form des N-Oxids vorliegen.

Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H, CO_2-Alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Acyl, C_1-C_{20}-Acyloxy-Gruppen.

Die in X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy- Propoxy- Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C_1-C_{20}-Alkyl, C_4-C_7-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, C_1-C_{20}-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

Die Acylgruppen PG^X bzw. PG^Z in R^9 und R^{12} können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.

Die für X mögliche C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

Mit Halogen ist jeweils ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom gemeint.

Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,2E,6E,9S(E),13S,16R)-9-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-2,6,14,14,16-pentamethyl-10,17-dioxabicyclo[11.3.1]heptadec-2,6-dien-11,15-dion

(4S,7R,8Z,10E,13E,16S(E))-4-Hydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-8,10,13-trien-2,6-dion

(4S,7R,8E,10E,13E,16S(E))-4-Hydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-8,10,13-trien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,17-pentamethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.0$^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-10-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,3,5,5,13-pentamethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,17-tetramethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.0$^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-3-ethyl-10-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,5,5,13-tetramethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,17-pentamethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12,14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-10-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,3,5,5,13-pentamethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,17-trimethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-10-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,3,13-trimethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)-8,8,12,17-tetramethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-3-ethyl-10-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,5,5,13-tetramethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,17-trimethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-10-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,3,13-trimethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,17-pentamethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.0$^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-10-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,3,5,5,13-pentamethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,17-pentamethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.0$^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-10-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,3,5,5,13-pentamethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,17-tetramethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

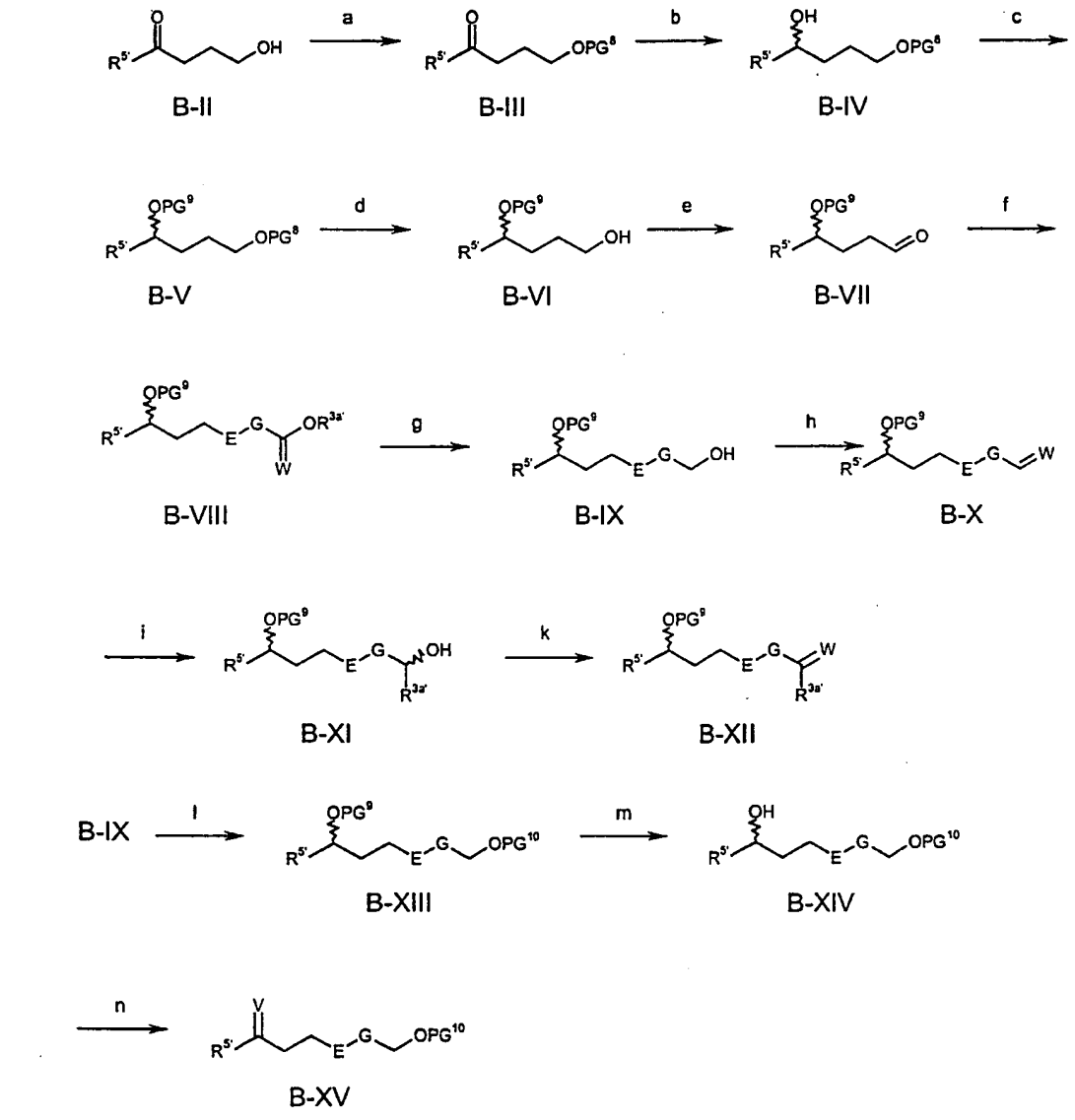
(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-3-ethyl-10-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,5,5,13-tetramethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

Darstellung der Teilfragmente A:

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich wie in DE 197 51 200.3 bzw. der korrespondierenden PCT/EP98/05064 beschrieben herstellen.

Die Darstellung der Teilfragmente B erfolgt gemäß Schema 1:

Schema 1



Schritt a (B-II ⇒ B-III):

Eine Hydroxylgruppe in B-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^8 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z.B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, 1,1,1-Trichloracetyl, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Eine Übersicht befindet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Bevorzugt sind solche Reste, die reduktiv oder unter basischen Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. der Acetyl-, 1,1,1-Trichloracetyl, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Acetyl-Rest.

Schritt b (B-III ⇒ B-IV):

Die Reduktion der Carbonylgruppe in B-III kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z.B. Natriumborhydrid, Diisobutyl-aluminiumhydrid und komplexe Metallhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid in Frage.

Schritt c (B-IV ⇒ B-V):

Die freie Hydroxygruppe in B-IV wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^9 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^8 im Schritt a (B-II ⇒ B-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt d (B-V ⇒ B-VI):

Die in Schritt a (B-II ⇒ B-III) eingeführte Schutzgruppe PG^8 wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden entfernt. Handelt es sich um einen Ester, so wird dieser entweder reduktiv z.B. mit Diisobutylaluminiumhydrid, Lithiumaluminiumhydrid etc. oder basisch entfernt. Für die Verseifung geeignet

sind Carbonate in alkoholischer Lösung wie z.B. Kaliumcarbonat in Methanol, wässrige Lösungen von Alkalihydroxiden wie z.B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischer, mit Wasser mischbarer Lösungsmittel wie z.B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Schritt e (B-VI ⇒ B-VII):
Die Oxidation des primären Alkohols in B-VI zum Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Braunstein, Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt f (B-VII ⇒ B-VIII):
Die Verbindung B-VII wird nach den dem Fachmann bekannten Methoden z.B. in einer Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion oder einer analogen Variante umgesetzt. Bevorzugt ist die Wittig- und Wittig/Horner-Reaktion unter Verwendung von Phosphoniumhalogeniden des Typs $R^{3a'}OC(=W)CHR^{4'}P(Ph)_3{}^+Hal^-$, $R^{3a'}OC(=W)CHR^{4'}P(Alkyl)_3{}^+Hal^-$ oder Phosphonaten des Typs $R^{3a'}OC(=W)CHR^{4'}P(O)(OAlkyl)_2$, $R^{3a'}OC(=W)CHR^{4'}P(O)(OAryl)_2$ mit Ph gleich Phenyl, W= Sauerstoff, $R^{3a'}$, $R^{4'}$ Aryl und Halogen in den bereits genannten Bedeutungen mit starken Basen wie z.B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

Schritt g (B-VIII ⇒ B-IX):
Der Ester B-VIII wird zum Alkohol B-IX nach den dem Fachmann bekannten Methoden reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich Aluminiumhydride wie z.B. Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Toluol.

Schritt h (B-IX ⇒ B-X):
Die Oxidation des Alkohols B-IX zum Keton (W in der Bedeutung von Sauerstoff) der allgemeinen Formel B-X erfolgt nach den unter e) genannten

Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation mit Braunstein. Die Carbonylgruppe kann gegebenenfalls nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Ketal überführt werden (W in der Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR^{19} bzw. einer C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe).

Schritt i (B-X ⇒ B-XI):

Die optionale Umsetzung der Aldehyde B-X zu Alkoholen der allgemeinen Formel B-XI erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-$R^{3a'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest $R^{3a'}$ die oben genannte Bedeutung aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt k (B-XI ⇒ B-XII):

Die Oxidation des Alkohols B-XI zum Keton der allgemeinen Formel B-XII (W in der Bedeutung von Sauerstoff) erfolgt nach den unter e) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Die Carbonylgruppe kann gegebenenfalls nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Ketal überführt werden (W in der Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR^{19} bzw. einer C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe).

Schritt l (B-IX ⇒ B-XIII):

Die Hydroxylgruppe in B-IX kann nach den unter a) genannten Verfahren mit einer Schutzgruppe PG^{10} versehen werden. Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Tetrahydropyranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Schritt m (B-XIII ⇒ B-XIV):

Die unter Schritt c) eingeführte Schutzgruppe PG^9 wird nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten.

Schritt n (B-XV ⇒ B-XVI):

Die Oxidation des Alkohols B-XV zu einer Verbindung der allgemeinen Formel B-XVI (V in der Bedeutung von Sauerstoff) erfolgt nach den unter e) genannten

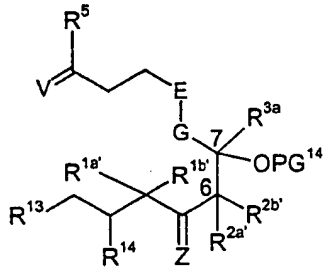
Verfahren. Bevorzugt ist die Verwendung des Chromtrioxid-Pyridin-Komplex oder die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.
Die Carbonylgruppe kann gegebenenfalls nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Ketal überführt werden (V in der Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR^{19} bzw. einer C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe).

Darstellung der Teilfragmente C:

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich wie in DE 197 51 200.3 bzw. in der korrespondierenden PCT/EP98/05064 beschrieben herstellen.

Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I:

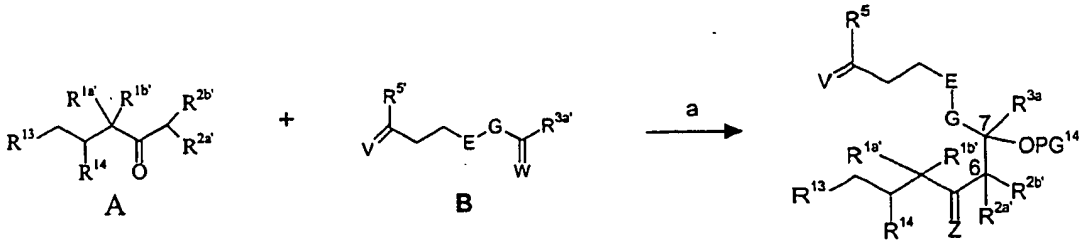
Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



AB,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^5, R^{13}, R^{14}, G, E, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten A und B nach dem in Schema 2 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 2

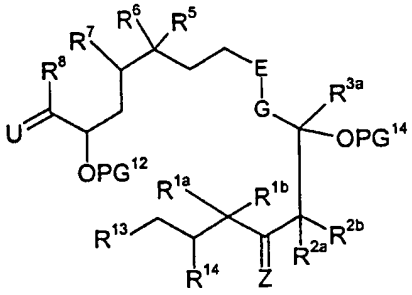


A B AB

Schritt a (A + B ⇒ AB):

Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatomes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

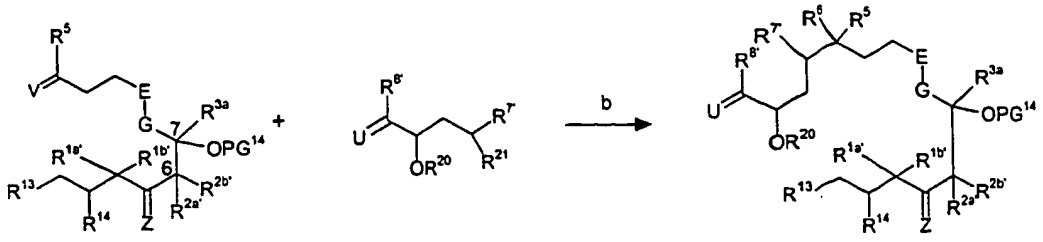
Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC



ABC,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{13}, R^{14}, G, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 3



AB C ABC

Schritt b (AB + C ⇒ ABC):

Die Verbindung C, in der R^{21} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatomes hat, umgesetzt.

Schritt c (ABC ⇒ I):

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Carbonsäure CO_2H und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung eines Sauerstoffatomes besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z.B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

Schritt d (ABC ⇒ I):

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OH und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen.

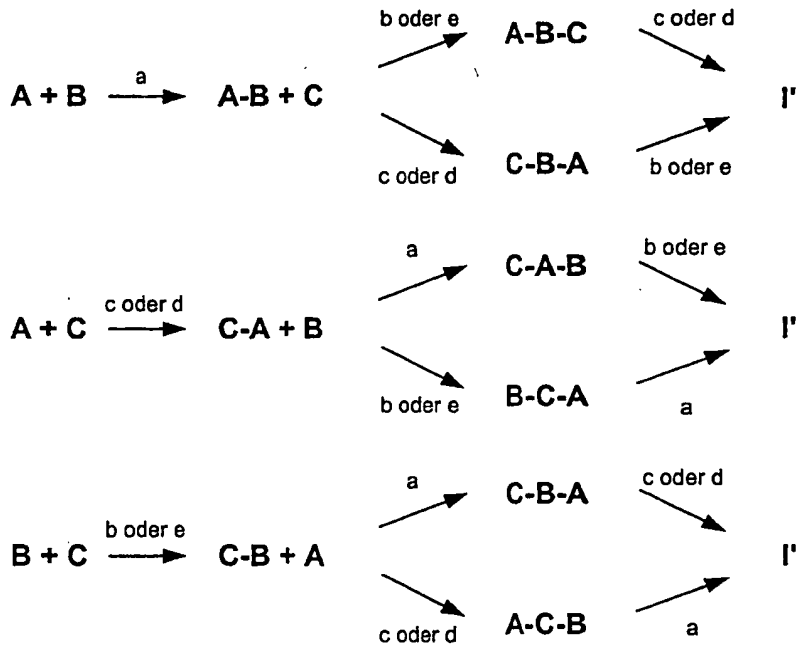
Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OSO_2Alkyl oder CH_2OSO_2Aryl oder $CH_2OSO_2Aralkyl$ und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Buthyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylihexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, zyklisieren.

Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Verknüpfungs-möglichkeiten	Verknüpfungs-methoden a bis e	Voraussetzungen
A + B ⇒ A-B	a: Aldol (siehe Schema 2)	Z = W = Sauerstoff
B + C ⇒ B-C	b: Wittig (analog Schema 3)	U = Sauerstoff und R^{21} = Wittigsalz oder Phosphinoxid oder Phosphonat
	e: McMurry	U = V = Sauerstoff
A + C ⇒ A-C	c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoyl-chlorid und 4-Dimethyl-aminopyridin)	R^{13} = CO_2R^{13b} oder COHal und R^{20} = Wasserstoff
	d: Veretherung (z.B. nach Mitsunobu)	R^{13} = CH_2OH und R^{20} = Wasserstoff oder SO_2-Alkyl oder SO_2-Aryl oder SO_2-Aralkyl

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 4 angegeben, verknüpfen:

Schema 4



Freie Hydroxylgruppen in **I, A, B, C, AB, ABC** können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Verbindungen der Formeln B, AB, CB, ABC sowie I, in denen an der Stelle -G-E- eine Doppelbindung steht, können durch Hydrierung, Deuterierung, Tritierung, Epoxidierung, Bishydroxylierung, Hydroborierung in weitere Verbindungen der Formeln B, AB, CB, ABC sowie I nach dem Fachmann für diese Reaktionsschritte geläufigen Methoden überführt werden. Wenn R3b eine Hydroxygruppe ist, kann diese zum Dien eliminiert werden.

Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate:

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechnismen weitgehend unbeeinflußt ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumortherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z.B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Anthracycline wie z.B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z.B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z.B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z.B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z.B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z.B. Colchicin, Combretastatin A-4,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z.B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z.B. Lometrexol, Gemcitubin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z.B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z.B. von PDGF, EGF, TGFb, EGF) wie z.B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
 Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z.B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofosin, 8-Cl-cAMP,

Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z.B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z.B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z.B. Cyproteronacetat,

- Metastasen inhibierenden Verbindungen z.B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z.B. PGI_2, PGE_1, 6-Oxo-PGE_1 sowie deren stabiler Derivate (z.B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorwachstum fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper,

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d.h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.

Diejenigen Verbindungen der Formeln B, AB, CB, ABC sowie insbesondere I, die im Abschnitt G'-G-E-E' eine bzw. zwei Doppelbindungen aufweisen, stellen

außerdem die wertvollen Ausgangsprodukte zur Herstellung der entsprechenden, radioaktiv markierten Verbindungen dar.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

Beispiel 1

(4S,7R,8R,9(E),13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

Beispiel 1a

(4RS)-1-Acetoxy-pentan-4-on

Die Lösung von 18,5 g (181 mmol) 4-Oxo-petan-1-ol in 70 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer trockenen Atmosphäre aus Argon mit 20 ml Pyridin, einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin, 23 ml Acetanhydrid und rührt 15 Stunden bei 23°C. Man Gießt in eine Gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 24 g (166 mmol, 92%) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 1b

(4RS)-1-Acetoxy-pentan-4-ol

Die Lösung von 23,5 g (163 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung löst man in einem Gemisch aus 1l Tetrahydrofuran und 200 ml Methanol, kühlt unter einer Atmosphäre aus trockenen Argon auf 0°C und versetzt mit 3,0 g Natriumborhydrid. Nach 1 Stunde versetzt man vorsichtig mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung, verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 20,4 g (140 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,21 (3H), 1,43-1,87 (4H), 2,06 (3H), 3,83 (1H), 4,09 (2H) ppm.

Beispiel 1c

(4RS)-1-Acetoxy-4-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-pentan

Die Lösung von 20,4 g (140 mmol) des nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 480 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 14,5 g Imidazol, 51,5 ml tert.-Butyldiphenylchlorsilan und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 53 g (138 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,05 (9H), 1,08 (3H), 1,41-1,73 (4H), 2,02 (3H), 3,88 (1H), 3,98 (2H), 7,32-7,48 (6H), 7,69 (4H) ppm.

Beispiel 1d

(4RS)-4-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-pentan-1-ol

Zu einer Lösung aus 53 g (138 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 320 ml Toluol gibt man bei -60°C unter Argon 240 ml einer 1.2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt 2 Stunde bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man vorsichtig 80 ml Isopropanol und nach 10 Minuten 125 ml Wasser hinzu, läßt auf 22°C kommen und rührt bei dieser Temperatur 2 Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Ethylacetat nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat gereinigt. Isoliert werden 38,2 g (112 mmol, 79%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,06 (9H), 1,09 (3H), 1,44-1,67 (4H), 3,56 (2H), 3,92 (1H), 7,34-7,49 (6H), 7,69 (4H) ppm.

Beispiel 1e

(4RS)-4-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-pentanal

Zu 14,6 ml Oxalylchlorid gelöst in 300 ml Dichlormethan tropft man unter Argon vorsichtig bei -70°C 24 ml Dimethylsulfoxid gelöst in 50 ml Dichlormethan und

rührt 10 Minuten bei dieser Temperatur. Anschließend tropft man eine Lösung von 38,2 g (112 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 200 ml Methylenchlorid zu und rührt 1 Stunde zwischen -60°C und -70°C. Dann gibt man 75 ml Triethylamin zu, läßt auf 23°C erwärmen, versetzt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 41,7 g (max. 112 mmol) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1f

(6RS,2E)-6-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-methyl-hept-2-ensäureethylester

Unter einer trockenen Atmosphäre aus Argon versetzt man bei 0°c die Suspension aus 8,9 g Natriumhydrid (60%ig) in 100 ml wasserfreiem Dimethoxyethan mit der Lösung von 48,3 ml 2-Phosphonopropionsäuretriethylester in 100 ml Dimethoxyethan und nach 45 Minuten mit der Lösung von 41,7 g (max. 112 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung in 100 ml. Man läßt auf 23°C erwärmen und noch 15 Stunden reagieren. Man versetzt mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung, verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 46,4 g (109 mmol, 78%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,06 (9H), 1,09 (3H), 1,29 (3H), 1,45-1,68 (2H), 1,78 (3H), 2,19 (2H), 3,89 (1H), 4,19 (2H), 6,67 (1H), 7,32-7,48 (6H), 7,69 (4H) ppm.

Beispiel 1g

(6RS,2E)-6-[[(1,1-Dim thylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-methyl-hept-2-en-1-ol

46,4 g (109 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Vebindung setzt man in Analogie zu Beispiel 1d um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 34,9 g (91 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,06 (9H), 1,09 (3H), 1,39-1,59 (2H), 1,60 (3H), 2,02 (2H), 3,85 (1H), 3,93 (2H), 5,24 (1H), 7,31-7,48 (6H), 7,69 (4H) ppm.

Beispiel 1h

(6RS,2E)-6-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-methyl-hept-2-enal

Die Lösung von 10 g (26 mmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung in 370 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei 23°C mit 48,6 g Braunstein, rührt 2 Stunden, filtriert über Celite und engt ein. Isoliert werden 10 g (max. 26 mmol) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 1i

(4S(4R,5R,6E,10RS))-4-(10-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-3-oxo-2,4,6-trimethyl-5-hydroxy-undec-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 4 ml Diisopropylamin in 90 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzt mit 11,9 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt noch 15 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 5,1 g (23,8 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan in 95 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 10 g (max. 26 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 90 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 45 Minuten in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden 11,16 g (18,8 mmol, 79%) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,88-0,98 (3H), 1,01-1,73 (31H), 1,90-2,13 (2H), 3,09-3,22 (1H), 3,42 (1H), 3,80-4,20 (5H), 5,49 (1H), 7,29-7,48 (6H), 7,68 (4H) ppm.

Beispiel 1j

(4S(4R,5R,6E,10RS))-4-(10-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2,4,6-trimethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Zu 11,16 g (18,7 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Vernindung in 250 ml Dichlormethan gibt man bei 23°C unter Argon 18 ml Dihydropyran gefolgt von 1,2 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat. Nach 48 Stunden Rühren bei 23°C wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt. Isoliert werden 14,6 g (max. 18,7 mmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Beispiel 1k

(4S(4R,5R,6E,10RS))-4-(10-Hydroxy-3-oxo-2,4,6-trimethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Zu einer Lösung von 14,6 g (max. 18,7 mmol) der nach Beispiel 1j dargestellten Verbindung in 200 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Argon 39 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 15 Stunden bei 23°C. Man gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an 1 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,89 g (13,4 mmol, 71%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 1l

(4S(4R,5R,6E))-4-(3,10-Dioxo-2,4,6-trimethyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 5,89 g (13,4 mmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit

Molekularsieb (4A), 2,71 g N-Methylmorpholino-N-oxid, 236 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,31 g (12,1 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,83+1,00 (3H), 1,02-1,91 (22H), 2,12 (3H), 2,15 (1H), 2,30 (1H), 2,43 (2H), 3,18-3,55 (2H), 3,68-4,22 (5H), 4,49+4,60 (1H), 5,25 (1H) ppm.

Beispiel 1m

(4S(4R,5R,6E,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,4,6,10,14-pentamethyl-pentadeca-6,10,14-trien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Suspension von 15,34 g (18,6 mmol) (5E,3S)-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]-oxy]-4-methyl-5-(2-methyl-thiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid in 90 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 18,6 ml einer 1 M Lösung von Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid in Tetrahydrofuran und läßt 1,5 Stunden rühren. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 2,72 g (6,20 mmol) der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindung in 46 ml Tetrahydrofuran, läßt 2 Stunden rühren, gießt auf gesättigte Ammmoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 51% Ausgangsmaterial 1,92 g (2,24 mmol, 36%) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,82+0,99 (3H), 1,02-2,09 (39H), 1,95 (3H), 2,12-2,37 (2H), 2,70 (3H), 3,18-3,54 (2H), 3,68-4,03 (4H), 4,07-4,22 (2H), 4,47+4,59 (1H), 4,96 (1H), 5,24 (1H), 6,21 (1H), 6,77 (1H), 7,21-7,45 (6H), 7,57-7,72 (4H) ppm.

Beispi l 1n

(4S(4R,5R,6E,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-15-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxo-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,4,6,10,14-pentamethyl-pentadeca-6,10,14-trien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 3,0g (3,5 mmol) der nach Beispiel 1m dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,0 g (3,24 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,83+1,00 (3H), 1,02-1,87 (25H), 1,91-2,50 (8H), 2,05 (3H), 2,70 (3H), 3,19-3,56 (2H), 3,70-4,21 (6H), 4,52+4,61 (1H), 5,19 (1H), 5,29 (1H), 6,56 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 1o

(3S,6R,7R,8E,12E/Z,15S,16E)-1,3,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-heptadeca-8,12,16-trien-1,3,15-triol

Die Lösung von 2,3 g (3,72 mmol) der nach Beispiel 1n dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 120 ml Dichlormethan und 120 ml wasserfreiem Methanol versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 1,3 g rac.-Campher-10-sulfonsäure und rührt 1,5 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 500 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden neben 18% Startmaterial 1,37 g (2,37 mmol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,75-1,37 (10H), 1,42-1,88 (14H), 1,96-2,59 (10H), 2,70 (3H), 3,17-3,59 (3H), 3,72-4,31 (6H), 4,47-4,83 (1H), 5,04-5,53 (2H), 6,42-6,62 (1H), 6,97 (1H) ppm.

B ispiel 1p

(3S,6R,7R,8E,12E/Z,15S,16E)-1,3,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-heptadeca-8,12,16-trien-5-on

Die Lösung von 1,37 g mg (2,37 mmol) der nach Beispiel 1o dargestellten Verbindung in 60 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzt mit 9,4 ml 2,6-Lutidin, 9,3 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester und rührt 3 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 2,07 g (2,25 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0,05-0,13 (18H), 0,82-0,95 (30H), 1,03-1,24 (6H), 1,39-2,36 (23H), 2,71 (3H), 3,26 (1H), 3,33-4,29 (7H), 4,45-4,63 (1H), 5,12 (1H), 5,31 (1H), 6,44 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Beispiel 1q

(3S,6R,7R,8E,12E/Z,15S,16E)-3,15-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-heptadeca-8,12,16-trien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1o setzt man 2,07 g (2,25 mmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung bei –20°C um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 783 mg (0,97 mmol, 43%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,00-0,17 (12H), 0,87-0,98 (21H), 1,09-1,30 (6H), 1,44-2,36 (24H), 2,71 (3H), 3,27 (1H), 3,50 (1H), 3,66 (2H), 3,86 (1H), 3,98-4,14 (2H), 4,25 (1H), 4,51+4,62 (1H), 5,13 (1H), 5,33 (1H), 6,46 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Beispiel 1r

(3S,6R,7R,8E,12E/Z,15S,16E)-3,15-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-heptadeca-8,12,16-trienal

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 783 mg (0,97 mmol) der nach Beispiel 1q dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 874 mg (max. 0,97 mmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 1s

(3S,6R,7R,8E,12Z,15S,16E)-3,15-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-heptadeca-8,12,16-triensäure (A) und
(3S,6R,7R,8E,12E,15S,16E)-3,15-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-heptadeca-8,12,16-triensäure (B)

Die Lösung von 818 mg (max. 0,97 mmol) der nach Beispiel 1r dargestellten Verbindung in 30 ml Aceton kühlt man auf -30°C, versetzt mit 1,17 ml einer standardisierten, 8N Chromschwefelsäurelösung und rührt 1,5 Stunden. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 199 mg (242 µmol, 25%) der Titelverbindung A sowie 219 mg (267 µmol, 28%) der Titelverbindung B jeweils als schwach gelbes Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = -0,03-0,12 (12H), 0,88 (18H), 1,00-1,29 (10H), 1,43-2,53 (12H), 1,53 (3H), 1,68 (3H), 1,95 (3H), 2,72 (3H), 3,26 (1H), 3,37-3,54 (1H), 3,71-3,91 (1H), 4,04+4,28 (1H), 4,12 (1H), 4,35 (1H), 4,50+4,61 (1H), 5,17 (1H), 5,24-5,42 (1H), 6,55 (1H), 6,94 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ = -0,02-0,14 (12H), 0,90 (18H), 0,98-2,38 (31H), 2,47 (1H), 2,72 (3H), 3,24 (1H), 3,37-3,54 (1H), 3,71-3,90 (1H), 3,98-4,37 (3H), 4,50+4,60 (1H), 5,13 (1H), 5,22-5,39 (1H), 6,47 (1H), 6,92 (1H) ppm.

Beispiel 1t

(3S,6R,7R,8E,12Z,15S,16E)-3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-heptadeca-8,12,16-triensäure

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 199 mg (242 µmol) der nach Beispiel 1s dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 209 mg (max. 242 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,02-0,15 (6H), 0,81-1,89 (27H), 1,95-2,49 (9H), 1,98 (3H), 2,71 (3H), 2,96 (1H), 3,22 (1H), 3,30-3,54 (3H), 3,69-3,89 (1H), 4,00-4,27 (2H), 4,33 (1H), 4,50+4,60 (1H), 5,12-5,37 (2H), 6,64+6,68 (1H), 6,95 (1H) ppm.

Beispiel 1u

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

Die Lösung von 10 mg (14 µmol) der nach Beispiel 1t dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 0,1 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 2 ml Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 3 µl Triethylamin, 2 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 1,5 Stunden bei 23°C. Die so erhaltene Lösung tropft man innerhalb von 3 Stunden zu der siedenden Lösung von 11 mg 4-Dimethylaminopyridin in 4 ml Toluol und rührt 30 Minuten nach. Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte mit einen Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2 mg (2,9 µmol, 21%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,09-0,21 (6H), 0,92 (9H), 1,02-1,33 (9H), 1,46-2,67 (18H), 2,10 (3H), 2,72 (3H), 3,16 (1H), 3,38-3,55 (1H), 3,72-3,90 (1H), 4,06-4,37 (2H), 4,50+4,62 (1H), 5,21-5,40 (2H), 5,60+5,67 (1H), 6,58 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Beispiel 1

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

Die Lösung von 5,5 mg (8,0 µmol) der nach Beispiel 1u dargestellten Verbindung in 0,5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 70 µl eines Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplexes, läßt auf 23°C erwärmen und rührt 4 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man nach Elution mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol 1,8 mg (3,7 µmol, 46%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,18 (3H), 1,24 (3H), 1,30 (3H), 1,69 (3H), 1,70 (3H), 2,06 (3H), 2,11-2,47 (7H), 2,57 (1H), 2,70 (3H), 3,19 (1H), 3,78 (1H), 4,21 (1H), 4,30 (1H), 5,17 (1H), 5,29 (1H), 5,35 (1H), 6,52 (1H), 6,95 (1H) ppm.

Beispiel 2

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-9,13-dien-2,6-dion

Beispiel 2a

(3S,6R,7R,8E,12E,15S,16E)-3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-5-oxo-7-(tetrahydropyran-2-yloxy)-4,4,6,8,12,16-hexamethyl-heptadeca-8,12,16-triensäure

In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 209 mg (255 µmol) der nach Beispiel 1s dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 224 mg (max. 255 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,02-0,15 (6H), 0,79-1,06 (18H), 1,06-2,19 (16H), 1,98 (3H), 2,22-2,48 (4H), 2,72 (3H), 2,97 (1H), 3,22 (1H), 3,30-3,57 (2H), 3,70-3,89

(1H), 4,00-4,42 (3H), 4,51+4,60 (1H), 5,18-5,40 (2H), 6,57+6,71 (1H), 6,94 (1H) ppm.

Beispiel 2b

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-8-(tetrahydropyran-2-yloxy)-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1u setzt man 224 mg (255 µmol) der nach Beispiel 2a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 40 mg (58 µmol, 23%) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,10 (3H), 0,22 (3H), 0,91 (9H), 1,05 (3H), 1,12 (3H), 1,17+1,27 (3H), 1,42-2,22 (10H), 1,47+1,60 (3H), 1,62 (3H), 2,12 (3H), 2,28-2,52 (4H), 2,69 (3H), 3,12 (1H), 3,46 (1H), 3,81 (1H), 4,08+4,28 (1H), 4,38 (1H), 4,48+4,57 (1H), 5,11 (1H), 5,20-5,40 (2H), 6,53 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Beispiel 2

(1S,2E,6E,9S(E),13S,16R)-9-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-2,6,14,14,16-pentamethyl-10,17-dioxabicyclo[11.3.1]heptadec-2,6-dien-11,15-dion (A)

(4S,7R,8Z,10E,13E,16S(E))-4-Hydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-8,10,13-trien-2,6-dion (B)

(4S,7R,8E,10E,13E,16S(E))-4-Hydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-8,10,13-trien-2,6-dion (C)

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-9,13-dien-2,6-dion (D)

Die Lösung von 29 mg (42 µmol) der nach Beispiel 2b dargestellten Verbindung in 3,0 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 400 µl eines Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplexes, läßt auf 23°C erwärmen und rührt 5 Stunden. Man gibt weitere mit

100 µl Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex zu, läßt noch eine Stunde reagieren, gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man nach Elution mit einem Gemisch aus Dichlormethan und Methanol 13 mg (27,6 µmol, 66%) der Titelverbindung A, 0,5 mg (1,1 µmol, 3%) der Titelverbindung B, 1,0 mg (2,1 µmol, 5%) der Titelverbindung C und ca. 0,1 mg (0,2 µmol, 0,5%) der Titelverbindung D.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = 0,87 (3H), 1,02 (3H), 1,18 (3H), 1,59 (3H), 1,53 (3H), 1,95-2,40 (6H), 2,09 (3H), 2,49 (1H), 2,59 (1H), 2,71 (3H), 2,79 (1H), 3,45 (1H), 3,71 (1H), 5,10 (1H), 5,33 (1H), 5,43 (1H), 6,58 (1H), 6,96 (1H) ppm.

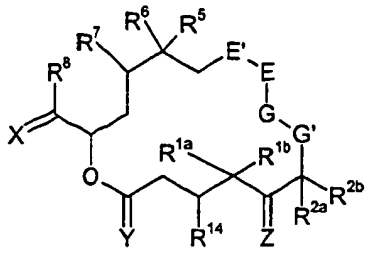
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ = 0,98 (3H), 1,15 (3H), 1,18 (3H), 1,73 (3H), 1,82 (3H), 2,11 (3H), 2,30-2,54 (3H), 2,60 (1H), 2,71 (3H), 2,83 (2H), 3,02 (1H), 4,29 (1H), 4,46 (1H), 5,13 (1H), 5,21 (1H), 5,51 (1H), 5,89 (1H), 6,42 (1H), 6,56 (1H), 6,98 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von C: δ = 1,09 (3H), 1,13 (3H), 1,37 (3H), 1,66 (3H), 1,92 (3H), 2,03 (3H), 2,10 (1H), 2,28 (1H), 2,43 (1H), 2,53 (1H), 2,62-2,76 (2H), 2,70 (3H), 3,33 (1H), 3,94-4,12 (2H), 5,03 (1H), 5,13 (1H), 5,24 (1H), 5,70 (1H), 5,97 (1H), 6,43 (1H), 6,93 (1H) ppm.

MS (Fab-Thioglycerin) von D: m/z= 598 (M+1+108), 490 (M+1)

Patentansprüch

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



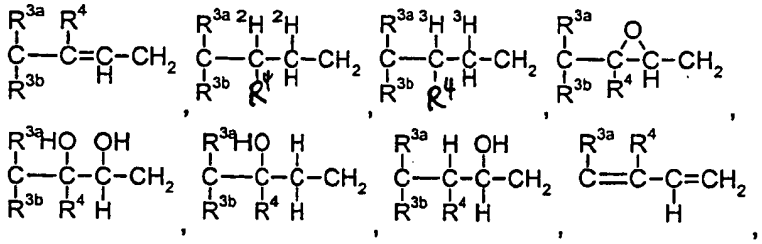
I,

worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine $-(CH_2)$-O-(CH_2)-Gruppe,

R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_n$-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5,

G'-G-E-E' eine Gruppe



R^{3a} Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO_2R^{14b},

R^{3b} OPG^{14} oder

R^{3b}, R^{14a} gemeinsam eine Bindung,

^2H das Wasserstoffisotop Deuterium,

^3H das Wasserstoffisotop Tritium,

R^4 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, $(CH_2)_s$-A

wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

A für OR^{22} oder Hal,

R^{22} für Wasserstoff oder PG^4 stehen,

R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R^8 Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,
wobei
R^{23} für einen C_1-C_{20}-Alkylrest,
R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^X,
R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20}-Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20}-Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring
stehen,

Y ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{12},
wobei
R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^Z
ist,

bedeuten,

einschließlich aller Stereoisomeren dieser Verbindungen und deren Gemische.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich^

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,2E,6E,9S(E),13S,16R)-9-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-2,6,14,14,16-pentamethyl-10,17-dioxabicyclo[11.3.1]heptadec-2,6-dien-11,15-dion

(4S,7R,8Z,10E,13E,16S(E))-4-Hydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-8,10,13-trien-2,6-dion

(4S,7R,8E,10E,13E,16S(E))-4-Hydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-8,10,13-trien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,17-pentamethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12,14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-10-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,3,5,5,13-pentamethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,17-tetramethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-3-ethyl-10-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,5,5,13-tetramethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,17-pentamethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-10-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,3,5,5,13-pentamethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,17-trimethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12,14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-10-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,3,13-trimethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)-8,8,12,17-tetramethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-3-ethyl-10-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,5,5,13-tetramethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,17-trimethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-10-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,3,13-trimethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,17-pentamethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-10-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,3,5,5,13-pentamethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,17-pentamethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-10-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1,3,5,5,13-pentamethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

(4S,7R,8R,9E,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(4S,7R,8R,9E,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadeca-9,13-dien-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

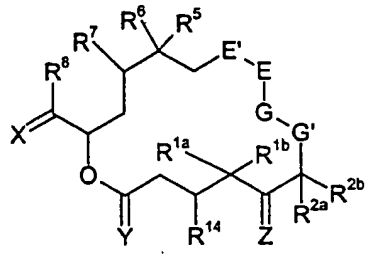
(1R,3S(E),7S,10R,11R,12E,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12E,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11R,12RS,14RS,17R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,17-tetramethyl-4,13,18-trioxatricyclo[15.1.0.$0^{12.14}$]octadecan-5,9-dion

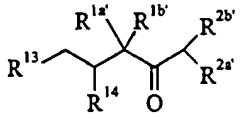
(1RS,2R,3R,6S,10S(E),12Z,16RS)-2,6-Dihydroxy-3-ethyl-10-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,5,5,13-tetramethyl-9,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-12-en-4,8-dion

3. Verfahren zur Herstellung der Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1



I,

worin
die Substituenten die in der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutungen haben,
dadurch gekennzeichnet, daß
ein Fragment der allgemeinen Formel A



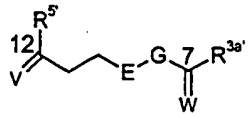
A,

worin

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$	die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und
R^{13}	CH_2OR^{13a}, CH_2-Hal, CHO, CO_2R^{13b}, COHal,
R^{14}	Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO_2R^{14b},
R^{13a}, R^{14a}	Wasserstoff, SO_2-Alkyl, SO_2-Aryl, SO_2-Aralkyl oder gemeinsam eine -$(CH_2)_o$-Gruppe oder gemeinsam eine $CR^{15a}R^{15b}$-Gruppe,
R^{13b}, R^{14b}	Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_1-C_{20}-Aralkyl,

R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine -$(CH_2)_q$-Gruppe,
Hal Halogen,
o 2 bis 4,
q 3 bis 6,

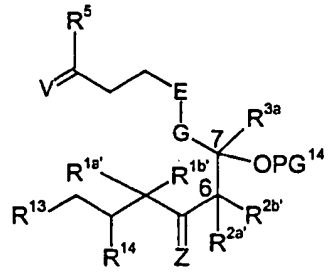
mit einem Fragment der Formel B



B

worin
$R^{3a'}$ und $R^{5'}$ die bereits für R^{3a} und R^5 genannten Bedeutungen haben, und
V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{17}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{16},
W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18},
R^{16}, R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1
R^{17}, R^{19} unabhängig voneinander C_1-C_{20}-Alkyl,
bedeuten,

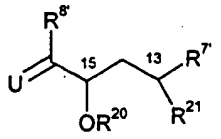
zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel AB



AB,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^5, R^{13}, R^{14}, G, E, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben,

umsetzt und dieses Teilfragment AB mit einem Fragment der allgemeinen Formel C



C

worin

$R^{8'}$ die bereits in der allgemeinen Formel I für R^8 genannte Bedeutung hat und

$R^{7'}$ ein Wasserstoffatom,

R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^2

R^{21} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3, ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1-C_{10}-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1-C_{20}-Alkylrest,

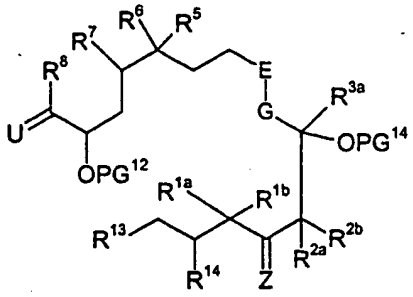
R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20}-Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20}-Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie freie Hydroxylgruppen gegebenenfalls verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen gegebenenfalls ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in deren Salze mit Basen überführt sein können,

zu einem Teilfragment der allgemeinen Formel ABC

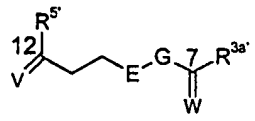


ABC,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{13}, R^{14}, G, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben,

umsetzt und dieses Teilfragment der allgemeinen Formel ABC zu einem Epothilon-Derivat der allgemeinen Formel I cyclisiert wird.

4. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel B



B

worin

$R^{3a'}$ und $R^{5'}$ die bereits für R^{3a} und R^5 genannten Bedeutungen haben, und

V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{17}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{16},

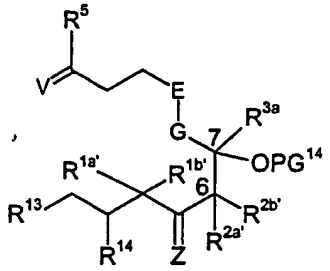
W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18},

R^{16}, R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1

R^{17}, R^{19} unabhängig voneinander C_1-C_{20}-Alkyl,

bedeuten.

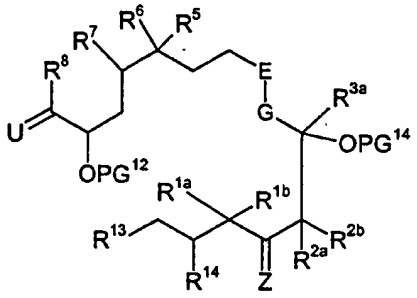
5. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel AB



AB,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^5, R^{13}, R^{14}, G, E, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt.

6. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel ABC



ABC,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^{3a}, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{13}, R^{14}, G, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben.

7. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

8. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.